

## EP 0 639 573 A1

Beispiel D24)

2-Acetyl-5-benzoyl-1,3-dimethylindol

Alkylierungsmittel: Methyljodid

5 Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 113 °C.

Beispiel D25)

2-Acetyl-5-benzoyl-1,3,5-trimethylindol

10 Alkylierungsmittel: Methyljodid

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 175 °C.

E. Darstellung von 1-Alkylcarbonsäure-Derivaten durch dehalogenierende Hydrogenierung

15 wurden bevorzugt mit 3-Jod- oder 3-Bromindol-2-carbonsäure-Derivaten durchgeführt:  
0,005 Mol des 3-Halogenindol-2-carbonsäureesters werden in Methanol mit 300 mg Palladium auf Kohle (10%) bis zum Erreichen der theoretischen Wasserstoffaufnahme unter Schütteln bei Raumtemperatur hydriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt.

20 Beispiel E1):

5-Chlor-1-methylindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 68 - 72 °C.

25 Beispiel E2):

1-(2-Dimethylaminoethyl)indol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Hellgelbes Öl.

30 Beispiel E3):

1-(3,4-Dichlorbenzyl)indol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 88 - 92 °C

35 Beispiel E4):

5-Chlor-1-ethylindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 53 - 56 °C.

40 Beispiel E5):

1-Isopropyl-5-chlorindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 151 - 155 °C.

45 Beispiel E6):

5-Chlor-1-propylindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 49 - 54 °C.

50 Beispiel E7):

1-Butyl-5-chlorindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Öl.

55 Beispiel E8):

5-Benzoyloxy-1-methylindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 120 - 127 °C.

## EP 0 639 573 A1

Beispiel E9):

5-Fluor-1-methylindol-2-carbonsäureethylester  
Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 68 - 69 °C.

5

Beispiel E10):

5-Chlor-1-(4-picolyl)indol-2-carbonsäureethylester  
Eigenschaften: Fp. 76 - 78 °C.

10

F. Hydrolyse von Indol-2-carbonsäureestern

führt man beispielsweise durch Erhitzen des Indol-2-carbonsäureesters in einem Gemisch aus Wasser und Methanol mit etwa 3 Mol NaOH bis zur Auflösung der Suspension durch. Aufarbeitung nach Sauerstellen mit 2 N Salzsäure auf pH 1 bis 2 und Extraktion oder Kristallisation.

15

Beispiel F1):

5-Chlor-1-methylindol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Zersetzung bei 235 - 239 °C.

20

Beispiel F2):

1-(2-Dimethylaminoethyl)indol-2-carbonsäure;  
Hinweis: Isolierung durch Kristallisation aus wenig Wasser als inneres Salz bei pH 4 - 5.  
Eigenschaften: Farblose kristalline Substanz, Fp. 214 - 216 °C.

25

Beispiel F3):

1-(3,4-Dichlorbenzyl)indol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 152 - 155 °C

30

Beispiel F4):

5-Chlor-1-ethylindol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 194 - 200 °C.

35

Beispiel F5):

5-Chlor-1-propylindol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 152 - 154 °C.

40

Beispiel F6):

1-Butyl-5-chlorindol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 175 °C.

45

Beispiel F7):

5-Benzoyloxy-1-methylindol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 218 - 222 °C.

50

Beispiel F8):

5-Fluor-1-methylindol-2-carbonsäure  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 227 °C.

55

## EP 0 639 573 A1

Beispiel F9):

3,5-Dichlorindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 235 - 240 °C.

5

Beispiel F10):

3,5-Dichlor-1-methylindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 250 - 252 °C.

10

Beispiel F11):

3,5-Dichlor-1-(2-dimethylaminoethyl)indol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 243 - 246 °C.

15

Beispiel F12):

5-Methoxy-1-methylindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 211 - 214 °C.

20

Beispiel F13):

3,5-Dichlor-1-(4-picoly)indol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 228 - 232 °C.

25

Beispiel F14):

5-Chlor-1-(4-picoly)indol-2-carbonsäure:

Eigenschaften: Fp. 288 - 290 °C.

30

Beispiel F15):

3-Chlor-5-fluor-1-methylindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff; Fp. 222 - 225 °C.

35

Beispiel F16):

3-Isopropyl-5-methoxyindol-2-carbonsäure. Kristalliner Feststoff; Fp. 156 - 158 °C.

40

Beispiel F17):

5-Chlor-3-phenylsulfonyl-1-methylindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 238 - 241 °C.

45

Beispiel F18):

3-Jodindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 177 - 179 °C.

50

Beispiel F19):

3-Jod-1-methylindol-2-carbonsäure

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 177 - 179 °C (Zersetzung)

55

## EP 0 639 573 A1

## G. Darstellung von Alkandion-monophenylhydrazonen

## Allgemeine Synthesevorschrift:

5 Eine Lösung aus 0,127 Mol NaOH in 20 ml Wasser wird unter Rührung zu einer Lösung von 0,103 Mol  $\beta$ -Ketocarbonsäureester in 25 ml Ethanol gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Sodann fügt man 200 ml Wasser zu, rührt weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur und extrahiert das Gemisch mit ca. 50 - 100 ml Diethylether.

In die so hergestellte wäßrige Phase gießt man portionsweise eine eiskalte Diazoniumsalz-Lösung, die wie folgt hergestellt wurde:

10 0,1 Mol der Anilinkomponente werden mit 150 ml 18%iger Salzsäure versetzt und erwärmt, wobei meistens eine dicke Kristallsuspension entsteht. Nach dem Abkühlen tropft man eine Lösung von 0,1 Mol Natriumnitrit unter gutem Rühren so unter die Flüssigkeitsoberfläche, daß die Temperatur zwischen 0 und 5 °C gehalten wird und rührt nach der Zugabe weitere 10 Minuten nach. Die so erhaltene, zumeist weitgehend klare Lösung des Diazoniumsalzes gießt man portionsweise zu der alkalischen Lösung des  $\beta$ -Ketocarbonsäureesters. Nach Zugabe von ca. 300 ml Wasser stellt man durch Eintragen von Natriumacetat auf pH 5  
15 und filtriert den kristallinen Niederschlag oder extrahiert bei öligen Niederschlägen mit Essigsäureethylester.

## Beispiel G1)

20

Anilin: 4-Chloranilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(4-chlorphenyl)hydrazon; Fp. 153 - 157 °C.

## Beispiel G2)

25

Anilin: 4 -Chloranilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Benzylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 1-Phenylbutan-2,3-dion-3-N-(4-chlorphenyl)hydrazon; Fp. 98 - 104 °C

## Beispiel G3)

30

Anilin: 3,5 -Dichloranilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(3,5-dichlorphenyl)hydrazon; Fp. 175 °C

## Beispiel G4)

35

Anilin: 2,4 -Dichloranilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(2,4-dichlorphenyl)hydrazon; Fp. 48 - 53 °C

## Beispiel G5)

40

Anilin: 2,3,4 -Trichloranilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(2,3,4-trichlorphenyl)hydrazon; Fp. 214 - 218 °C

## Beispiel G6)

45

Anilin: 4-Isopropylanilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(4-isopropylphenyl)hydrazon; Fp. 214 - 218 °C

## Beispiel G7)

50

Anilin: 4-Aminobenzophenon,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(4-benzoylphenyl)hydrazon; Fp. 114 - 118 °C

## Beispiel G8)

55

Anilin: p-Toluidin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester

Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(4-methylphenyl)hydrazon; Fp. 136 °C (Zersetzung)

## EP 0 639 573 A1

## Beispiel G9)

Anilin: 3,5-Dimethylanilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester  
Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(3,5-dimethylphenyl)hydrazon; Fp. 122 °C (Zersetzung)

5

## Beispiel G10)

Anilin: 4-Trifluormethylanilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester  
Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(4-trifluormethylphenyl)hydrazon; Fp. 120 °C

10

## Beispiel G11)

Anilin: 3,5-Bis-trifluormethyl-anilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester  
Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(3,5-bis-trifluormethylphenyl)hydrazon  
Fp. zieht sich von 110 bis 160 °C.

15

## Beispiel G12)

Anilin: 4-Cyclohexylanilin,  $\beta$ -Ketoester: 2-Ethylacetessigsäureethylester  
Endprodukt: 2,3-Pentandion-3-N-(4-cyclohexylphenyl)hydrazon; Fp. 107 °C

20

H. Darstellung von 2-Acetylindol-Derivaten durch saure Cyclisierung von  
Phenylhydrazonen (G.)  
(modifizierte Synthese nach Rajur et al., Synthetic Commun. (1992) 22: 421 - 428)

25

## Allgemeine Synthesevorschrift:

0,02 Mol eines Phenylhydrazons (siehe G) werden in 70 ml Trifluoressigsäure gelöst, mit einigen  
Tropfen Trifluormethansulfonsäure versetzt und 5 - 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht, und der  
Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatografisch verfolgt. Man destilliert das Lösungsmittel ab, ver-  
setzt den zumeist dunklen Rückstand mit Wasser und filtriert den kristallinen Niederschlag ab.

30

## Beispiel H1:

2-Acetyl-5-chlor-3-methylindol; Fp. 172 - 178 °C.

35

## Beispiel H2:

2-Acetyl-5-chlor-3-phenylindol; Fp. 124 °C.

40

## Beispiel H3:

2-Acetyl-4,6-dichlor-3-methylindol; Fp. 178 °C (aus wenig Ethanol)

## Beispiel H4:

2-Acetyl-5,7-dichlor-3-methylindol; Fp. 165 - 168 °C.

45

## Beispiel H5:

2-Acetyl-4,5,6-trichlor-3-methylindol; lang gezogener Fp. 188 - 202 °C.

50

## Beispiel H6:

2-Acetyl-5-isopropyl-3-methylindol; Fp. 174 - 177 °C.

55

## EP 0 639 573 A1

Beispiel H7:

2-Acetyl-5-benzoyl-3-methylindol; Fp. 158 - 164 °C.

5 Beispiel H8:

2-Acetyl-3,5-dimethylindol wurde ohne Isolierung in 1-Stellung methyliert

Beispiel H9:

10

2-Acetyl-3,4,8-trimethylindol; Fp. ab 156 °C

Beispiel H10:

15

2-Acetyl-5-trifluormethyl-3-methylindol; Fp. ab 246 °C

Beispiel H11:

20

2-Acetyl-5-cyclohexyl-3-methylindol; Fp. ab 209 - 212 °C

Beispiel H12:

2-Acetyl-5-trifluormethyl-3-methylindol; Fp. ab 314 °C

25 I. Darstellung von Indol-2-carbonsäure-Derivaten aus 2-Acetylindol-Derivaten

Allgemeine Synthesevorschrift:

30 Zu einer Lösung aus 12,5 g (0,314 Mol) Natriumhydroxid in 120 ml Wasser tropft man unter Beibehaltung einer Reaktionstemperatur zwischen 0 und - 5 °C langsam 12,5 g (0,079 Mol) Brom, versetzt anschließend mit 100 ml gekühltem Dioxan (14 °C).

Die Lösung tropft man nun langsam zu einer gekühlten Lösung aus 0,0242 Mol des 2-Acetylindols so zu, daß die Reaktionstemperatur zwischen 10 und 15 °C gehalten wird.

35 Man rührt weitere 4 Stunden bei 15 - 20 °C, versetzt sodann mit einer Lösung aus 0,033 Mol Natriumsulfit in 40 ml Wasser. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten am Rückflußkühler gekocht und nach Abkühlen auf etwa 60 °C mit ca. 30 - 40 ml conc. HCl versetzt. Nach Kühlung im Eisbad filtriert man die Kristalle ab.

Beispiel I/1):

40

5-Chlor-1,3-dimethylindol-2-carbonsäure, Fp. 244 - 247 °C.

Beispiel I/2):

45

5,7-Dichlor-1,3-dimethylindol-2-carbonsäure, Fp. 228 - 232 °C.

Beispiel I/3):

50

4,6-Dichlor-1,3-dimethylindol-2-carbonsäure, Fp. 212 °C.

Beispiel I/4):

5-Chlor-1-methyl-3-phenylindol-2-carbonsäure, Fp. 218 - 220 °C.

55 Beispiel I/5):

4,5,6-Trichlor-1,3-dimethylindol-2-carbonsäure, Fp. 232 - 237 °C (Zersetzung)

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 1/6):

5-Benzoyl-1-methyl-1,3-dimethylindol-2-carbonsäure, Fp. 238 - 240 °C.

5 Sonstige Vorstufen

Sonstige Vorstufen 1:

3-Isopropyl-5-methoxyindol-2-carbonsäureethylester

- 10 Man setzt 0,01 Mol 4-Methoxyphenylhydrazin Hydrochlorid mit 4-Methyl-2-ketovaleriansäureethylester in siedendem wasserfreiem Ethanol um (Kochdauer: 18 Stunden), dann wird das Lösungsmittel verdampft, sodann versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit wäßriger Kochsalzlösung, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Umkristallisieren aus n-Heptan. Farblose Kristalle, Fp. 83 - 90 °C.

15

Sonstige Vorstufen 2: (Ullmann-Arylierung am Indol):

- Eine Mischung aus 0,015 Mol Indol-2-carbonsäure, 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid, 0,0165 Mol Brombenzol, 0,5 g Cu(II)oxid und 0,032 Mol KOH wird unter Rühren unter Argonatmosphäre 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man gießt die dunkle Suspension in Eiswasser, rührt 30 Minuten, filtriert durch eine Klärschicht oder eine Schicht Aktivkohle und behandelt das Filtrat nochmals mit Aktivkohle. Nach Filtration und Acidifizierung mit conc. HCl auf pH 1 - 2 wird die gewünschte Säure ausgefällt, filtriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

- 25 Sonstige Vorstufen 2 a): 5-Methoxy-1-phenylindol-2-carbonsäure; Farblose Kristalle, Fp. 194 - 197 °C

Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchangers von Kaninchenerythrocyten

30

- Weißer Neuseeland-Kaninchen (Ivanovas) erhielten eine Standard-Diät mit 2% Cholesterin für sechs Wochen, um den Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austausch zu aktivieren und so den Na<sup>+</sup>-Influx in die Erythrocyten via Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austausch flammenphotometrisch bestimmen zu können. Das Blut wurde den Ohrarterien entnommen und durch 25 IE Kalium-Heparin ungerinnbar gemacht. Ein Teil jeder Probe wurde zur Doppelbestimmung des Hämatokrits durch Zentrifugieren benutzt. Aliquots von jeweils 100 µl dienten zur Messung des Na<sup>+</sup>-Ausgangsgehalts der Erythrocyten.

- Um den Amilorid-sensitiven Natrium-Influx zu bestimmen, wurden 100 µl jeder Blutprobe in jeweils 5 ml eines hyperosmolaren Salz-Sucrose-Mediums (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 Sucrose, 0,1 Ouabain, 20 Tris-hydroxymethylaminomethan) bei pH 7,4 und 37 °C inkubiert. Die Erythrocyten wurden danach dreimal mit 40 eiskalter MgCl<sub>2</sub>-Ouabain-Lösung (mmol/l: 112 MgCl<sub>2</sub>, 0,1 Ouabain) gewaschen und in 2,0 ml destilliertem Wasser hämolysiert. Der intrazelluläre Natriumgehalt wurde flammenphotometrisch bestimmt.

- Der Na<sup>+</sup>-Nettoinflux wurde aus der Differenz zwischen Natrium-Ausgangswerten und dem Natriumgehalt der Erythrocyten nach Inkubation errechnet. Der Amilorid-hemmbarer Natrium-Influx ergab sich aus der Differenz des Natriumgehalts der Erythrocyten nach Inkubation mit und ohne Amilorid 3 x 10<sup>-4</sup> mol/l. Auf 45 diese Weise wurde auch bei den erfindungsgemäßen Verbindungen verfahren.

50

55

## EP 0 839 573 A1

## Ergebnisse

5

10

15

20

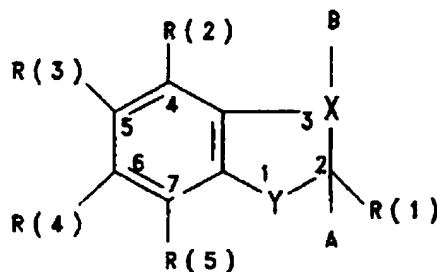
## Patentansprüche

## 1. Benzokondensierte 5-Ringheterocyclen der Formel 1

25

30

35



worin bedeuten:

40

X N, CR(6),

Y Sauerstoff, S, NR(7),

A, B gemeinsam eine Bindung

oder

beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,

45

einer der Substituenten R(1) bis R(6) eine -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe, die jeweils anderen Substituenten R(1) bis R(6)Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

bis zu zwei der anderen Substituenten R(1) bis R(6)

CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>,

50

bis zu einem der anderen Substituenten

R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Z-,

n Null bis 10,

wobei die Alkylkette -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- geradkettig oder verzweigt ist und wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,

55

R(8) Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl,

das unsubstituiert oder durch 1 bis 4 Methylgruppen oder eine OH-Gruppe substituiert ist, oder eine Ethylengruppe -CH = CH- enthalten kann, und worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann, Phenyl,



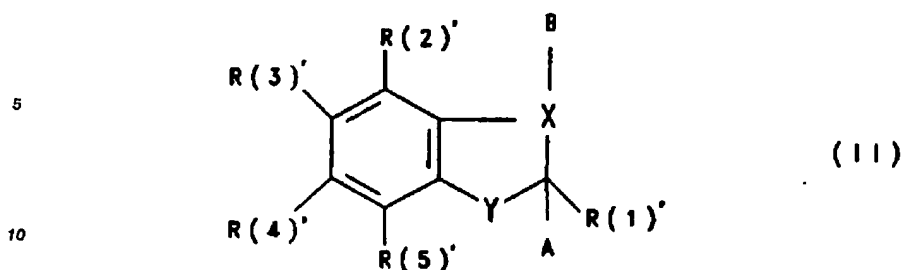
## EP 0 639 573 A1

- unsubstituiert oder substituiert durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-,
- s Null, 1, 2,  
R(9)-W<sub>Y</sub>-,
- 5 R(9) H, Methyl, Ethyl,  
W gleich Sauerstoff, NR(10),  
R(10) H, Methyl,  
y Null, 1,  
C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>-,
- 10 m 1 bis 3,  
1- oder 2-Naphthyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl,  
Z -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -[CR(11)(OH)]<sub>q</sub>-,  
q 1, 2, 3,  
R(11) H, Methyl,  
15 Sauerstoff, -NR(12)-,  
R(12) H, Methyl,  
-S(O)<sub>2</sub>-,  
s Null, 1, 2,  
-SO<sub>2</sub>-NR(13)-,
- 20 R(13) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-,  
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:
- 25 X CR(6), N,  
Y NR(7),  
A, B gemeinsam eine Bindung  
oder  
beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,  
30 und die Reste R(1) bis R(7) die angegebene Bedeutung besitzen.
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:
- X CR(6), N, Y NR(7),  
A, B gemeinsam eine Bindung  
35 oder  
beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,  
einer der Substituenten R(1) bis R(6) eine -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe, und die jeweils anderen Substituenten R(1) bis R(6)  
Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
40 bis zu zwei der anderen Substituenten R(1) bis R(6)  
CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyloxy,  
bis zu einem der anderen Substituenten R(1) bis R(6) CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Z-,  
n Null bis 4, wobei die Alkylkette -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- geradkettig oder verzweigt sein kann und ein C-Atom durch ein Sauerstoff oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,  
45 R(8) Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl,  
das unsubstituiert ist oder durch 1 - 2 Methylgruppen oder eine OH-Gruppe substituiert, und worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,  
Phenyl,  
50 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-,  
s Null, 1, 2,  
R(9)-W<sub>Y</sub>-,  
R(9) H, Methyl, Ethyl,  
55 W Sauerstoff, NR(10),  
R(10) H, Methyl,  
y Null, 1,  
C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>-,

## EP 0 639 573 A1

- m 1 bis 3,  
 Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl  
 Z -CO-, -CH<sub>2</sub>-, Sauerstoff, -NR(12)-,  
 R(12) H, Methyl,  
 5 -S(O)<sub>2</sub>-,  
 s Null, 1, 2,  
 -SO<sub>2</sub>-NR(13)-,  
 R(13) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
 R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-.
- 10 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:  
 X CR(6),  
 Y NR(7),  
 A, B gemeinsam eine Bindung  
 15 oder  
 beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,  
 und R(1) -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 und die jeweils anderen Substituenten R(2) bis R(6)  
 Wasserstoff, F, Cl, Br,  
 20 bis zu zwei der Substituenten R(2) bis R(6)  
 CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyloxy,  
 bis zu einem der Substituenten R(2) bis R(6)  
 R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Z-,  
 n Null, 1, 2,  
 25 wobei die Alkylenkette -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- geradkettig oder verzweigt ist und wobei ein C-Atom durch  
 ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,  
 R(8) Wasserstoff, Phenyl,  
 das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der  
 Gruppe bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-.  
 30 s Null, 2,  
 R(9)-W<sub>Y</sub>-,  
 R(9) H, Methyl,  
 W Sauerstoff,  
 y Null, 1,  
 35 Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl,  
 Z -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, Sauerstoff,  
 s Null, 1, 2,  
 und  
 R(7) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-.
- 40 5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt ist aus der  
 Gruppe bestehend aus  
 5-Chlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 5-Chlor-1-ethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 45 3-Chlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 3,5-Dichlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 5-Fluor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 3-Chlor-5-fluor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 4,6-Dichlor-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
 50 2-Phenoxy-1-phenylindol-3-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz,  
 2-Chlor-1-phenylindol-3-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz,  
 1-Methylindolin-2-carbonsäure-guanidid-hydrochlorid,  
 5-Fluor-1-methylindolin-2-carbonsäure-guanidid-hydrochlorid.
- 55 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
 daß man  
 eine Verbindung der Formel II

## EP 0 639 573 A1



- 15 worin einer der Substituenten R(1)' bis R(5)' eine -CO-L -Gruppe bedeutet und L für eine leicht nucleophil substituierbare leaving group steht, und die jeweils anderen Substituenten R(1)' bis R(5)' die angegebene Bedeutung besitzen, mit Guanidin unter Bildung der in Formel I angegebenen Acylguanidingruppe, -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, umsetzt,
- 20 und daß man gegebenenfalls in das pharmazeutisch verträgliche Salz überführt.
7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Arrhythmien.
  - 25 8. Methode zum Behandeln von Arrhythmien, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1 mit den üblichen Zusatzstoffen versetzt und in einer geeigneten Darreichungsform verabreicht.
  9. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarktes.
  - 30 10. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris.
  - 35 11. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens.
  12. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.
  - 40 13. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.
  - 45 14. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.
  15. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.
  - 50 16. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.
  - 55 17. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und somit ihre Verwendung als Antiatherosklerotika, Mittel gegen Diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Prostatahyperplasie.

**EP 0 639 573 A1**

**18.** Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines wissenschaftliches Tools zur Inhibition des Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchangers, zur Diagnose der Hypertonie und proliferativer Erkrankungen.

**19.** Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT** Nummer der Anmeldung  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt EP 94 11 1765

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (In I.C.L.6)
A, D	EP-A-0 416 499 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) * das ganze Dokument *	1,7	C07D307/85 C07D277/68 C07D333/70 C07D249/18 C07D235/32 C07D209/42 A61K31/33
A	DE-A-41 27 026 (BOEHRINGEN INGELHEIM) * das ganze Dokument *	1,7	
A	WO-A-84 00875 (RORER INTERNATIONAL(OVERSEAS) INC.) * Seite 1 - Seite 3, Absatz 2 * * Seite 42, Absatz 4 - Seite 43 *	1,7	
A	EP-A-0 116 360 (KALI-CHEMIE PHARMA GMBH) * Seite 1 - Seite 4 * * Seite 22, Zeile 22 - Seite 24 *	1,7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (In I.C.L.6)
			C07D
<b>UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE</b>			
<p>Nach Auffassung der Rechercheinrichtung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Erwägungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
BERLIN		28. November 1994	
		Prüfer	
		Kyriakakou, G	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentschriftstück, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überreichtendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 180 (01/92) (P.O. 02/92)



EP 94 11 1765

-C-

Bemerkung: Obwohl Anspruch 8  
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des  
menschlichen/tierischen Körpers  
(Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/  
tierischen Körper vorgenommen wird,) bezieht (Art. 52(4)EPU), wurde die  
Recherche durchgeführt und gründete sich auf  
die angeführten Wirkungen der Verbindungen